· 综述 ·

肌少症对老年慢性肾脏病患者预后的影响

李园园, 马清*

(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科, 北京 100050)

【摘要】 老年人是慢性肾脏病(CKD)的多发人群。增龄、共病、多重用药等是导致CKD患者不良预后的危险因素。老年CKD患者因存在慢性炎症、蛋白质能量消耗、运动减少等情况,使其易合并肌少症。肌少症对老年CKD患者预后的不良影响已引起肾病科及老年科医师的重视。肌少症可增加老年CKD患者心血管事件的发生率及全因死亡率,与老年CKD患者预后不良密切相关。

【关键词】 老年人; 肾疾病; 慢性肾脏病; 肌少症

【中图分类号】 R692

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.12.218

Effect of sarcopenia on prognosis of chronic kidney disease in the elderly

LI Yuan-Yuan, MA Qing*

(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 The elderly are the vulnerable population of chronic kidney disease (CKD). Aging, comorbidities, polypharmacy are risk factors for poor prognosis of CKD. The elderly CKD patients are inclined to develop sarcopenia due to chronic inflammation, protein energy wasting, and reduced exercises. The adverse effect of sarcopenia on their prognosis has attracted the attention of nephrologists and geriatricians. Sarcopenia may increase incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in the elderly CKD patients, which is closely associated with the poor prognosis of elderly CKD patients.

【Key words】 aged; kidney disease; chronic kidney disease; sarcopenia

This work was supported by the Project of Beijing Municipal Commission of Health Care (Beijing 19-7).

Corresponding author: MA Qing, E-mail: maqing3@163.com

在多数发达国家和发展中国家,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的总患病率为10%~15%,其中60岁以上人群达1/3^[1]。世界卫生组织指出,2012年有864 226人的死亡(占全球死亡人数的1.5%)归因于CKD,且CKD在主要死亡原因中排名第14位,CKD死亡人数占总死亡人数的12.2/100000^[2]。老年CKD患者常伴有多种疾病,导致心血管疾病的发生风险增加,衰弱、残疾和营养不良的患病率也随之增加。年龄、高血压、糖尿病、蛋白尿、贫血及心血管事件等是导致CKD患者预后不良的危险因素。近年来,老年综合征如衰弱、肌少症、失能、认知功能障碍等对CKD患者预后的影响已引起肾病科及老年科医师的重视。国家健康和营养筛查调查结果显示,随着肾小球滤过率的下降,肌少症患病率逐渐增高,且肌肉萎缩和身体机能下降会增加CKD患者的死亡率^[3,4]。本文结合相关文献

旨在阐述肌少症对老年CKD患者预后的影响。

1 肌少症的定义及诊断标准

1989年, Irwin Rosenberg提出用“肌少症”一词来描述与年龄相关的肌肉质量减少^[5]。肌少症属于老年综合征,其特征是与年龄相关的肌肉质量减少、肌力下降及躯体活动能力减退^[6]。肌少症现已被正式认定为肌肉疾病,已有ICD-10-MC诊断编码。2010年,欧洲肌少症工作组(European Working Group on Sarcopenia, EWGSOP)将肌少症定义为肌肉含量下降,且存在肌力下降或肌肉生理功能减退^[7]。2018年,EWGSOP2对肌少症的定义进行了修订,将肌力下降放在首要位置,即若存在肌力下降,则提示存在肌少症的可能,若同时存在肌肉含量减少,则可确诊为肌少症,若合并躯体活动能力减退,则可确诊为严重肌少症^[8]。EWGSOP2推荐使

收稿日期: 2020-02-03; 接受日期: 2020-05-08

基金项目: 北京市保健课题(京19-7号)

通信作者: 马清, E-mail: maqing3@163.com

用双能 X 线吸收法测量四肢骨骼肌质量,以相对骨骼肌质量指数 (relative skeletal muscle index, RSMI) 评估四肢骨骼肌质量,以握力评估肌肉力量,以步速评估躯体活动能力。其诊断界值: RSMI 男性 7.0 kg/m², 女性 6.0 kg/m²; 握力男性 < 27 kg, 女性 < 16 kg; 步速 ≤ 0.8 m/s。亚洲肌少症工作组针对亚洲人群制定了亚洲肌少症的诊断界值: RSMI 男性 7.0 kg/m², 女性 5.4 kg/m²; 握力男性 < 26 kg, 女性 < 18 kg; 步速 < 0.8 m/s^[6]。有研究证实,肌少症与多种临床不良结局相关,包括心肺功能减退、体力活动减少、活动受限、跌倒、骨折、残疾、住院次数增加、生活质量下降及死亡率增加等^[9]。

2 老年 CKD 患者肌少症的发病机制

一项关于老年社区居民肌少症发病率的调查结果显示,男性发病率为 4.6%~14.5%,女性发病率为 6.7%~14.4%。有研究结果显示,老年终末期肾病患者肌少症的发病率为 20%~44%,而透析患者的患病率高达 50%^[10-12]。老年 CKD 患者肌少症的发病率较普通社区居民明显升高,可能是与老年 CKD 患者常存在微炎症状态、蛋白质能量消耗、运动减少以及维生素 D 缺乏等有关,但具体的发病机制目前尚未完全明确^[13]。相关研究指出,CKD 患者蛋白质代谢负平衡导致肌肉含量下降可能是肌少症的主要发生机制^[14]。一方面,CKD 患者限制蛋白质摄入,加之尿毒症会抑制食欲,导致机体营养摄入减少,且透析治疗会导致营养物质流失,使得 CKD 患者蛋白质来源不足导致肌肉蛋白合成减少^[15]。另一方面,CKD 诱导蛋白质分解代谢增加,导致肌肉萎缩;而蛋白质消耗的分解代谢途径包括泛素-蛋白酶系统、半胱天冬酶-3、溶酶体和肌生长抑制素(骨骼肌生长的负调节剂)的激活,这些途径可通过与 CKD 相关的并发症引发代谢性酸中毒、胰岛素信号传导缺陷、炎症、血管紧张素 II 水平升高、食欲调节异常和微小 RNA 应答受损等^[16]。此外,运动减少、激素水平改变、炎症细胞因子增加、蛋白质能量摄入不足等均是肌少症的危险因素^[17]。因此,老年 CKD 患者是肌少症的高危人群。

3 肌少症对老年 CKD 患者预后的影响

3.1 肌少症对老年 CKD 患者发生心血管事件的影响

CKD 患者是并发心血管疾病的高危人群,肾功能下降和蛋白尿会使心血管疾病的发生风险增加 2~4 倍。其危险因素除包括高龄、高血压、高血脂、

糖尿病等传统因素外,还包括高同型半胱氨酸血症、尿毒症毒素、慢性贫血、凝血和纤溶系统异常、蛋白尿、钙磷代谢紊乱及甲状旁腺激素分泌异常等非传统因素^[18]。而肌少症可能是 CKD 患者发生心血管疾病新的危险因素。

3.1.1 肌少症增加老年 CKD 患者心血管事件的风险 Harada 等^[19]研究发现,低腰大肌指数组全因死亡和心血管事件的发生率显著高于高腰大肌指数组,且腰大肌指数与主要心血管不良事件独立相关;同时,该研究还发现,即使在无症状的 CKD 3 期患者中,低腰大肌指数组发生不良心血管事件的概率是高腰大肌指数组的 2.9 倍。因此,肌少症可能会增加老年 CKD 患者心血管事件的发生风险。临床应重视老年 CKD 人群肌少症的筛查,并进行早期干预,从而减少老年 CKD 患者心血管事件的发生,提高预后生存质量。但该研究并未将肌力及步速纳入研究范围,尚需纳入肌肉功能的相关研究进一步证实肌少症对 CKD 患者心血管不良事件的影响。Hanatani 等^[20]研究发现,肌少症高分组的心血管事件风险显著增加 ($P < 0.0001$),且高简易肌少症评分和高 N-末端脑钠肽(临界值: 100 pg/ml)水平联合预测 CKD 患者未来发生心血管事件的准确度更高 ($P < 0.0001$)。该研究虽然没有明确简易肌少症评分系统的诊断价值,但可以说明肌肉含量及肌力下降可能是老年 CKD 患者心血管事件的危险因素。一项随访 4 年的队列研究结果显示,握力较强的 CKD 患者发生心力衰竭的风险降低^[21]。而握力是预测腹膜透析患者心力衰竭的第二大重要因素,其作用仅次于左室质量指数,且独立于其他营养及炎症影响因素,这提示握力是预测腹膜透析患者循环充血的重要因素。但该研究尚不能说明握力是循环充血的独立预测因子,也不能反映因心脏状况恶化导致的循环充血^[21]。无论哪种作用机制,握力下降终究是腹膜透析患者发生心力衰竭的危险因素。尽管肌少症对老年 CKD 患者心血管事件影响的研究较少,但已有研究提示肌肉含量减少、握力下降与老年 CKD 患者不良心血管事件密切相关。

3.1.2 肌少症增加老年 CKD 患者发生心血管事件的作用机制 有实验结果显示,小鼠的骨骼肌质量增加对左心室重塑、功能障碍或急性肾损伤具有保护作用,且这些作用是由心脏和肾脏等器官中的内皮细胞一氧化氮合酶信号传导增加所介导的^[22,23]。这表明,与慢性疾病本身相关的骨骼肌消瘦可导致心血管疾病或肾脏疾病的进展。有研究指出,与 CKD 相关的骨骼肌质量下降和功能丧失会导致心

血管事件的发生风险增加,部分原因是由于心肌保护性肌细胞因子的表达和分泌减少^[23]。以上研究表明,评估肌少症有助于提高识别CKD患者未来发生不良心血管事件风险的能力,并强调在CKD病情进展至晚期前进行干预的重要性^[24]。目前,肌少症对CKD患者心血管事件影响的具体机制的研究相对较少,未来尚需大量临床及基础研究关注其发生机制,同时期待有新的措施可预测及预防肌少症对CKD患者心血管事件的影响,从而减少心血管事件的发生。

3.2 肌少症与老年CKD患者全因死亡的关系

Pereira等^[25]研究发现,生物电阻抗分析法测得肌肉含量减少联合握力下降诊断的肌少症是CKD患者死亡的独立危险因素($P=0.01$)。Isoyama等^[26]研究发现,肌少症是透析患者全因死亡的独立危险因素,且肌肉含量减少、肌力下降均会增加患者的死亡风险;但将肌肉含量减少与肌力下降进行联合分析时,发现肌肉含量减少而肌力正常者与死亡的关系不显著,而肌力下降、肌肉含量正常者仍是透析患者死亡的独立危险因素。由此证实,肌力下降和肌少症均是老年CKD患者不良预后的独立危险因素。该结论与肌力的生理基础相一致,肌力下降不仅可通过肌肉含量减少来解释,还可通过肌肉收缩效能、神经传导和全身炎症来解释^[27]。有研究证实,慢性炎症主要引起肌力下降,而非肌肉含量下降^[26]。该结论与2018年EWGSOP提出的肌少症新的诊断标准将肌力下降放在首位相一致。Roshanravan等^[28]研究发现,步速下降与CKD患者的全因死亡率显著相关。Kutner等^[29]研究发现,步速 <0.6 m/s的患者多数为老年人,且当步速降至 0.6 m/s以下时,老年人的失能风险和其他不良健康状况迅速增加,对于无法进行步速测试的患者,其死亡率是正常人步速的6倍;在随访703 d后发现,步速每下降 0.1 m/s,死亡风险便增加17%;在随访3年后发现,步速每下降 0.1 m/s,死亡风险便增加26%;且步速与肾小球滤过率联合诊断可明显提高3年死亡率预测的准确性。虽然这两项研究中并未提及肌少症对CKD患者死亡的影响,但步速作为评价躯体活动能力的指标可作为肌少症的诊断标准之一,单纯步速下降是CKD患者死亡的危险因素,提示应注意肌少症可能会增加CKD患者的死亡风险。由此可见,肌少症可增加老年CKD患者的死亡风险,但肌肉含量、肌力和躯体活动能力对老年CKD患者预后的影响是不同的,其中肌肉含量的影响较肌力和躯体活动能力的影响小。这提示,在研究肌少症对老年CKD患者

的不良影响时,不仅需关注肌肉含量下降,而且要重视肌肉功能下降带来的危害。另外,目前尚缺乏肌少症对老年CKD患者发生急性肾损伤、肾功能减退甚至进展至透析的影响的相关研究,期待未来有更多的相关研究,并能制定老年CKD的个性化管理措施,从而延缓肾疾病的进展,降低死亡率。

综上所述,老年CKD患者是肌少症的高危人群,肌少症增加了老年CKD患者心血管事件的发生率及全因死亡率。临床医师在对老年CKD患者进行管理时需转变治疗理念和策略,不仅要关注基础疾病的治疗,而且要关注老年患者的特殊性,关注老年综合征,重视老年患者全身机能减退情况,积极维护老年人的身体机能,改善老年CKD患者的预后,并提高其生存质量。

【参考文献】

- [1] D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, et al. Prevalence and correlates of sarcopenia among elderly CKD outpatients on tertiary care[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12):1951. DOI: 10.3390/nu10121951.
- [2] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1238-1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [3] Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(3):279-286. DOI: 10.1159/000101827.
- [4] Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115(1):c7-c16. DOI: 10.1159/000286344.
- [5] Anon. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. [J]. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50(5 Suppl):1121-1235.
- [6] Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(2):95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- [7] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people[J]. *Age Ageing*, 2010, 39(4):412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- [8] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- [9] Woo J. Nutritional interventions in sarcopenia: where do we stand? [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(1):19-23. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000432.
- [10] Kim M, Won CW. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the definition of the European Working Group on Sarcopenia in older people 2: findings from the Korean Frailty and

- Aging Cohort Study[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(6):910-916. DOI: 10.1093/ageing/afz091.
- [11] Molfino A, Chiappini MG, Laviano A, *et al.* Effect of intensive nutritional counseling and support on clinical outcomes of hemodialysis patients[J]. *Nutrition*, 2012, 28(10):1012-1015. DOI: 10.1016/j.nut.2012.01.008.
- [12] Muscaritoli M, Molfino A, Bollea MR, *et al.* Malnutrition and wasting in renal disease[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(4):378-383. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832c7ae1.
- [13] 王艳非, 常晶, 孙倩美. 老年慢性肾脏病合并肌少症的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(6):464-468. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.098.
- Wang YF, Chang J, Sun QM. Research progress in chronic kidney disease complicated with sarcopenia in the elderly[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2019, 18(6):464-468. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.098.
- [14] Vettoretti S, Caldiroli L, Armelloni S, *et al.* Sarcopenia is associated with malnutrition but not with systemic inflammation in older persons with advanced CKD[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6):1378. DOI: 10.3390/nu11061378.
- [15] Wright M, Southcott E, MacLaughlin H, *et al.* Clinical practice guideline on undernutrition in chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):370. DOI: 10.1186/s12882-019-1530-8.
- [16] Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(3):219-228. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000318.
- [17] Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(1):17-26. DOI: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
- [18] 陈胜男, 申燕. 慢性肾脏病的心血管并发症研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8):1532-1536. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.08.029.
- Chen SN, Shen Y. Progress of cardiovascular complications in chronic kidney disease[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(8):1532-1536. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.08.029.
- [19] Harada K, Suzuki S, Ishii H, *et al.* Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(8):1275-1280. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.01.003.
- [20] Hanatani S, Izumiya Y, Onoue Y, *et al.* Non-invasive testing for sarcopenia predicts future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. *Inter J Cardiol*, 2018, 268:216-221. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.064.
- [21] Wang AYM, Sanderson JE, Sea MMM, *et al.* Handgrip strength, but not other nutrition parameters, predicts circulatory congestion in peritoneal dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10):3372-3379. DOI: 10.1093/ndt/gfq216.
- [22] Araki S, Izumiya Y, Hanatani S, *et al.* Akt1-mediated skeletal muscle growth attenuates cardiac dysfunction and remodeling after experimental myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1):116-125. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964783.
- [23] Hanatani S, Izumiya Y, Araki S, *et al.* Akt1-mediated fast/glycolytic skeletal muscle growth attenuates renal damage in experimental kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12):2800-2811. DOI: 10.1681/ASN.2013091025.
- [24] Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, *et al.* Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the Korea National Health and Nutrition Examination. Surveys(KNHANES. IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e130740. DOI: 10.1371/journal.pone.0130740.
- [25] Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, *et al.* Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(10):1718-1725. DOI: 10.1093/ndt/gfv133.
- [26] Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, *et al.* Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients[J]. *Clin J Am Soci Nephrol*, 2014, 9(10):1720-1728. DOI: 10.2215/CJN.10261013.
- [27] Delbono O. Expression and regulation of excitation-contraction coupling proteins in aging skeletal muscle[J]. *Curr Aging Sci*, 2011, 4(3):248-259. DOI: 10.2174/1874609811104030248.
- [28] Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, *et al.* Association between physical performance and all-cause mortality in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(5):822-830. DOI: 10.1681/ASN.2012070702.
- [29] Kutner NG, Zhang R, Huang Y, *et al.* Gait speed and mortality, hospitalization, and functional status change among hemodialysis patients: a US renal data system special study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(2):297-304. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.024.

(编辑: 苏凯燕)